

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-017866

(43)Date of publication of application : 20.01.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/545

A61K 9/14

A61K 47/38

(21)Application number : 05-144585

(71)Applicant : MEIJI SEIKA KAISHA LTD

(22)Date of filing : 16.06.1993

(72)Inventor : KITSUKOUJI TOSHIYASU

ISHIZAWA TAKAYUKI

HAYATA CHIKAHO

OTA MASATO

## (54) MEDICINAL COMPOSITION

### (57)Abstract:

PURPOSE: To provide an oral absorbability-improved medicine composition reduced in the bitter taste of CEFDITOREN PIVOXIL.

CONSTITUTION: A medicinal composition excellent in oral absorbability and little in a bitter taste contains CEFDITOREN PIVOXIL (antibiotic):  $(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2\text{-aminothiazol-4-yl})-2\text{-methoxyiminoacetoamido}]-3\text{-oxo-5-thia-1-azabicyclo}[4.2.0]\text{oct-2-ene-2-carboxylic acid } 2,2\text{-dimethylpropionyloxymethyl ester}$  and hydroxypropyl cellulose. The hydroxypropyl cellulose is compounded in a weight of  $\geq 0.4$  times, preferably 0.8-4 times, that of the CEFDITOREN PIVOXIL in the medicine.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 11.11.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 04.10.2005

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2005-21117

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 02.11.2005

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-17866

(43) 公開日 平成7年(1995)1月20日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/545 9/14 47/38	A D Z	9454-4C		
	L B			
			A 6 1 K 9/14	M
			審査請求 未請求	請求項の数 2 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平5-144585

(22) 出願日 平成5年(1993)6月16日

(71) 出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72) 発明者 吉光寺 敏泰

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 石沢 孝之

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 牟田 智圭子

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【目的】 (一)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エテニル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸 2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチルエステル(以下セフジトレンビボキシルと称する)の苦味の少ない経口吸収改良医薬組成物を提供する。

【構成】 セフジトレンビボキシルとヒドロキシプロピルセルロースを含有させることにより、経口吸収性の優れた苦味の少ない医薬組成物が得られた。セフジトレンビボキシル量に対してヒドロキシプロピルセルロースを0.4倍重量以上、好ましくは0.8~4倍重量製剤中に配合する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 セフジトレンビボキシルとヒドロキシプロピルセルロースを含有することを特徴とする医薬組成物

【請求項2】 セフジトレンビボキシルに対するヒドロキシプロピルセルロースの配合比が0.4～4（重量比）である請求項1記載の医薬組成物

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はセフジトレンビボキシルとヒドロキシプロピルセルロースを含有することを特徴とする、経口吸収性の優れた苦みの少ない経口用医薬組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 セフジトレンビボキシルは、化学名(+)-(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-3-[(Z)-2-(4-methyl-5-thiazolyl)vinyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7-(Z)-(O-methyloxime)で表わされる広域抗菌スペクトルを有する抗生物質（以下セフジトレンと称する）の経口吸収性を賦与することを目的として、その4位カルボン酸にビバロイルオキシメチル基をエステル結合させた新規なプロドラッグ（化学名(-)-(6R,7R)-2,2-dimethylpropionyloxymethyl-7-[(Z)-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(Z)-2-(4-methylthiazol-5-yl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate）である。

【0003】 一般に、エステル化によって薬物の脂溶性を増加させることで、消化管における薬物の膜透過性が亢進し、その結果、消化管吸収性が向上するものと考えられている。しかしながら、薬物の吸収性はその溶解性と密接に関連しており、エステル化による脂溶性の増大は水に対するぬれ、分散性、溶解度などの溶解性に関する諸特性を低下させる結果、必ずしも満足し得る吸収性の向上を達し得ないことが大きな問題点となっている。これらの問題点を解決するために、近年、有機酸やシクロデキストリンなどの可溶化剤を用いて吸収を改善する試みがなされている（特開平1-268637）。しかしながら、有機酸を添加した場合には酸味が強く、服用しづらくするという欠点を有している。又、シクロデキストリンの添加は、セフジトレンビボキシルと水溶性複合体を形成する結果、薬物自体の溶解度が大きく上昇し、薬物由来の苦味が非常に増幅され、やはり服用上、大きな問題点となっている。

【0004】 これらの味に関する服用上の問題点を解決するために、錠剤や顆粒の表面にフィルムコートを施すことにより対処することもある程度は可能であるが、実際の医療の場、あるいは家庭での服用時においては、老人や小児の患者にも服用しやすくする目的で、製剤を粉

砕したり、ドライシロップ剤のように水に懸濁させて投与することが広く行われている。従って、実用上、コーティングによる味のマスキングは問題点の本質的な解決策としては甚だ不十分である。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、鋭意検討の結果、セフジトレンビボキシルと水溶性高分子であるヒドロキシプロピルセルロースを含有する製剤が、薬物自体の溶解度には影響せず、しかも水に対するぬれ、分散性及び製剤からの薬物の溶出性を向上させ、その結果、苦味を増大させることなく吸収性を著しく改善させ得ることを見出し、これに基づき本発明を完成するに至った。

【0006】 本発明組成物はセフジトレンビボキシル量に対してヒドロキシプロピルセルロースを0.4倍重量以上、好ましくは0.8～4倍重量配合することにより製造することができる。ここで配合比が0.4倍重量未満であると、期待する分散性、溶出性が得られない。一方配合比の上限に関しては特に制限はないが、4倍重量を超えて配合すると、製剤が高高くなり、服用しづらくなるなどの問題点があるため、4倍重量以下の配合が好ましい。又、本発明で用いるヒドロキシプロピルセルロースとしては粘度の異なる数種のものをを用いることができるが、高粘度タイプ（タイプH）よりは中～低粘度タイプ（タイプM、タイプL、タイプSL、タイプSSL）が好ましく、この中ではタイプLが特に好ましい。

【0007】 本発明組成物中には製剤の崩壊性及び分散性を改善する目的で、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスボビドン、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどの崩壊剤を製剤重量に対して5～70重量%配合してもよい。また必要に応じて製剤学的に許容される結合剤、賦形剤、甘味剤、香料、滑沢剤などを配合してもよい。

【0008】 本経口製剤を製造するに当り、特に剤形を規定するものではなく、例えばカプセル剤、顆粒剤、散剤、錠剤、ドライシロップ剤などを製することができ、又、これらの固型製剤を製造する場合、湿式造粒法あるいは溶媒乾燥法を使用することができる。即ち、湿式造粒法ではセフジトレンビボキシルとヒドロキシプロピルセルロースの混合物に適量の水を加えて練合及び造粒し、溶媒乾燥法ではセフジトレンビボキシルとヒドロキシプロピルセルロースの混合物をエタノールやジクロルメタンなどの有機溶媒、及びこれらの混合溶媒、あるいは水を含むこれらの混合溶媒に溶解させてスプレードライ法あるいは減圧乾燥法などにより乾燥物とした上で、これらを種々の製剤製造に供することができる。

## 【0009】

【実施例】 次に、本発明を実施例により更に詳細に説明する。

## 実施例1

セフジトレンビボキシル130g、ヒドロキシプロピルセルロース(タイプL)260gの均一粉末にジクロル\*

\*メタン3kgを加えて溶かし、エバポレーターで溶媒を除去し、残留物を粉碎した後、篩過して390mg当り下記の組成の散剤を製造した。

セフジトレンビボキシル	130mg
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプL)	260mg

---

390mg

## 【0010】実施例2

※の組成の散剤を製造した。

実施例1に記載した方法に従って、390mg当り下記※

セフジトレンビボキシル	130mg
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプSL)	260mg

---

390mg

## 【0011】実施例3

セフジトレンビボキシル130g、ヒドロキシプロピルセルロース(タイプL)65gの均一粉末にジクロルメタン3kgを加えて溶かした後、D-マンニトール30★

★5gを加えて懸濁させ、エバポレーターで溶媒を除去し、残留物を粉碎及び篩過して500mg当り下記の組成の顆粒剤を製造した。

セフジトレンビボキシル	130mg
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプL)	65mg
D-マンニトール	305mg

---

500mg

## 【0012】実施例4

☆記の組成の顆粒剤を製造した。

実施例3に記載した方法に従って、1000mg当り下☆

セフジトレンビボキシル	130mg
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプL)	390mg
D-マンニトール	480mg

---

1000mg

## 【0013】実施例5

セフジトレンビボキシル130g、ヒドロキシプロピルセルロース(タイプL)260gの均一粉末にジクロルメタン3kgを加えて溶かした後、スプレードライ法に◆

30◆より粉末とし、篩過した。次にこの粉末にクロスカルメロースナトリウム130g及びステアリン酸マグネシウム3gを加えて混合し、カプセル充填して1カプセル当り下記の組成のカプセル剤を製造した。

セフジトレンビボキシル	130mg
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプL)	260mg
クロスカルメロースナトリウム	130mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

---

523mg

## 【0014】実施例6

セフジトレンビボキシル130g、ヒドロキシプロピルセルロース(タイプL)130gの均一粉末に適量の水を加えて練合及び造粒した後、カルボキシメチルスター\*

40\*チナトリウム130g及びステアリン酸マグネシウム3gを加え、常法により打錠し、1錠当り下記の組成の錠剤を製造した。

セフジトレンビボキシル	130mg
ヒドロキシプロピルセルロース(タイプL)	130mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	130mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

---

393mg

## 参考例1

セフジトレンピボキシル130g、ヒドロキシプロピル  
メチルセルロース130gの均一粉末につき、以下、実\*

\* 施例6に記載した方法に従って、1錠当たり下記の組成の錠剤を製造した。

セフジトレンピボキシル	130mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	130mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	130mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

---

393mg

## 【0016】参考例2

セフジトレンピボキシル130gに2%ヒドロキシプロ  
ピルメチルセルロース水溶液を結合液として用い、湿式※

10※ 造粒した後、カルボキシメチルスターチナトリウム130g及びステアリン酸マグネシウム3gを加え、常法により打錠し、1錠当たり下記の組成の錠剤を製造した。

セフジトレンピボキシル	130mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	130mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

---

270mg

## 【0017】参考例3

セフジトレンピボキシル130g及びβ-シクロデキス 20  
トリン260gの均一粉末につき、以下、参考例2に記★

★載した方法に従って、1錠当たり下記の組成の錠剤を製造した。

セフジトレンピボキシル	130mg
β-シクロデキストリン	260mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	130mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

---

530mg

## 【0018】

【試験例】 次に、試験例により、本発明の効果につき  
詳細に説明する。

## 試験例1

実施例3、5、6及び参考例1、2で得られた各製剤に  
つき、溶出性を評価した。

試験法 溶出液として900mlの水(37±0.5  
°C)を用い、日局第2法(パドル法、50rpm)に  
より溶出性を評価した。

【0019】結果を図1に示す。本発明組成物は溶出性  
が著しく改善されていることが判明した。

## 【0020】試験例2

セフジトレンピボキシルとヒドロキシプロピルセルロ  
ース(タイプL)の混合比率の異なる20種の散剤(ヒド  
ロキシプロピルセルロース/セフジトレンピボキシル  
比; 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、1.6、1.  
8、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.  
8、4.0)を実施例1に記載した方法に従って調製し、こ  
れらの一定量を水に懸濁させたときの懸濁粒子の平均粒  
径を粒度分布測定装置(サブミクロン粒子径アナライザ  
ー; NICOMP Model 370 野崎産業(株))を用いて測定☆

☆した。

30 【0021】結果を図2に示す。ヒドロキシプロピルセル  
ロースの配合比率が0.4未満の場合には、平均粒径  
が50μmを超え、測定不能であった。一方、ヒドロキ  
シプロピルセルロースの増量にしたがって約400nm  
を漸近値として平均粒径は縮小した。この様にヒドロキ  
シプロピルセルロースを配合すると、水に懸濁した時の  
粒子サイズが非常に小さくなり、分散性の向上及び表面  
積の増大により、溶出性が著しく改善されることが判明  
した。

## 【0022】試験例3

40 粘度の異なるヒドロキシプロピルセルロースを用いて、  
実施例1に記載した方法に従ってセフジトレンピボキ  
シルとヒドロキシプロピルセルロースの混合比率1:2の  
散剤を調製し、これらの製剤につき、試験例2と同様の  
方法で懸濁粒子の平均粒径を測定した。

【0023】結果を表1に示す。タイプLを用いた時  
に、平均粒径は最小となった。

## 【0024】

【表1】 水懸濁粒子の平均粒径

7 ヒドロキシプロピルセルロース	8 平均粒径 (nm)
タイプH	49304
タイプM	30885
タイプL	642
タイプSL	1005
タイプSSL	3051

## 【0025】試験例4

本発明の効果を更に明確に立証するために、ビーグル犬を用いて、経口投与時の吸収性を評価した。

**試験法** 実施例6、参考例2及び参考例3で製造した各製剤につき、16時間絶食させた体重10kg前後の雌性ビーグル犬に1頭当りセフジトレンピボキシルとして260mg（各2錠）をそれぞれ水30mlと共に経口投与した。投与後0、25、0.5、1、2、4、6及び8時間後の血漿中セフジトレン濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。

【0026】結果を図3に示す。ヒドロキシプロピルセルロースを配合した本発明組成物は参考例2の標準的な処方製剤と比べて、著明に吸収性の増大が認められた。又、その効果は既知の吸収促進技術により製造した参考例3と同程度のものであった。

## \*【0027】試験例5

試験例4で吸収性の改善効果が認められた実施例6及び参考例3の錠剤を粉碎し、それぞれ1錠当りの粉末を水30mlと共に10秒間口中に含んだ後、全量を吐き出し、その時の苦味の程度を「わずかに苦い、苦い、非常に苦い」の3段階評価し、それぞれ順に、1、2、3点のスコアを与えた。なお、10人のパネリストを5名ずつの2群に分け、第1群は実施例6、第2群は参考例3の錠剤の評価を実施した後、口中を多量の水で十分すすぎ、30分後に他方の錠剤を評価した。

【0028】結果を表2に示す。本発明組成物は参考例3の製剤と比べて、有意に苦味が少ないことが明らかとなった。

## 【0029】

## 【表2】 苦味の評価

パネリストNo.	実施例6	参考例3
第1群	1	3
	2	2
	3	2
	4	3
	5	3
第2群	6	2
	7	3
	8	2
	9	2
	10	3
平均値±SD	1.2±0.4*	2.6±0.5*

\*： 危険率5%で有意

## 【0030】試験例6

セフジトレンピボキシル130mg、あるいは実施例6または参考例3の錠剤1錠に15mlの水を加え、超音波を10分間照射して分散させた後、遠心分離し、上清中のセフジトレンピボキシル濃度を液体クロマトグラフ

法により測定した。

【0031】結果を表3に示す。本発明組成物は薬物自体の溶解度とはほぼ等しいが、参考例3は薬物の溶解濃度が著しく増加していることが明らかとなった。従って、試験例5で示された様に、本発明組成物が参考例3と比

べて苦味が少ないことは、この溶解濃度の相違に基づくものであることが判明した。

【0032】

※

セフジトレンピボキシル原末	72.3 ± 5.4
実施例6	76.1 ± 6.8
参考例3	992.8 ± 33.5

(平均値 ± SD ; n = 3)

【0033】

【発明の効果】本発明によれば、薬物の水に対する分散性及び溶出性が高く、苦味の少ない経口吸収性の優れた経口投与用抗菌組成物が提供される。

【図面の簡単な説明】

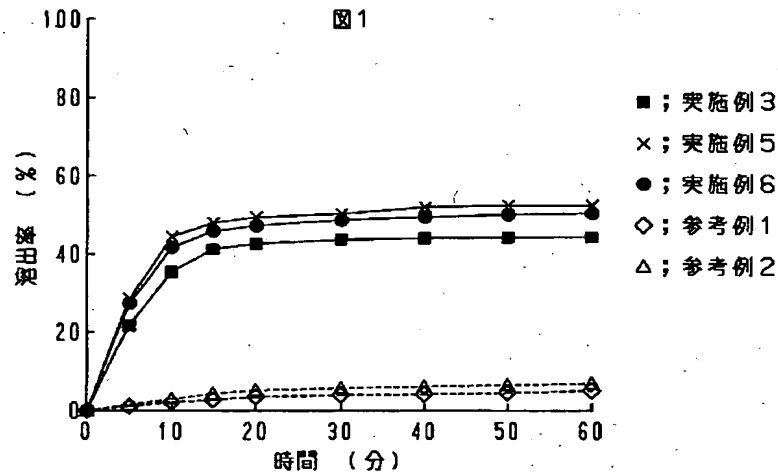
【図1】 本発明組成物及び本発明外組成物の溶出曲線 (n = 3の平均) を示す。

※

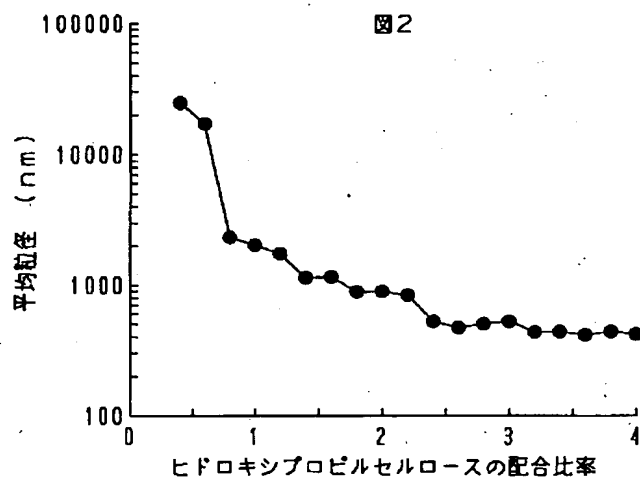
※【図2】 本発明組成物を水に懸濁した時の懸濁粒子の平均粒径とヒドロキシプロピルセルロース／セフジトレンピボキシルの配合比率の関係を示す。

【図3】 本発明組成物及び本発明外組成物をビーグル犬に経口投与した時の血漿中セフジレン濃度推移 (n = 8の平均) を示す。

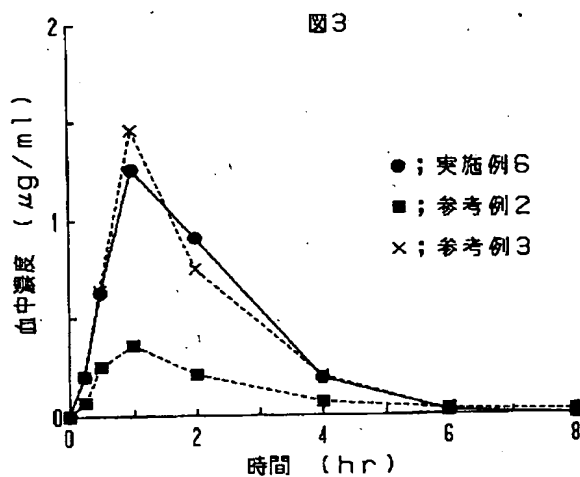
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 太田 真人  
神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製  
薬株式会社薬品総合研究所内